

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **63104913 A**(43) Date of publication of application: **10.05.88**

(51) Int. Cl

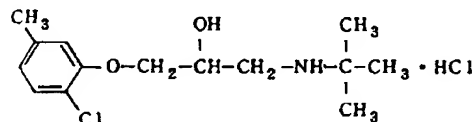
A61K 31/135
A61K 9/70(21) Application number: **61251513**(22) Date of filing: **21.10.86**(71) Applicant: **TEIKOKU SEIYAKU KK**(72) Inventor:
KONISHI RYOSHI
KAWACHI TOSHIKUNI
KAWADA MITSUHIRO
ONO MASAHIRO
RARII KOODOUERU
YAMAZAKI KEIKO
YOSHIMINE ICHIRO(54) **PLASTER FOR EXTERNAL USE**

COPYRIGHT: (C)1988,JPO&Japio

(57) Abstract:

PURPOSE: To produce a plaster for external use, alleviating skin irritation, increasing percutaneous absorption ability of β -blocker, by blending a tacky gel base comprising a water-soluble high polymer, water and a water retaining agent with a specific β -blocker such as bupranolol, etc.

CONSTITUTION: (A) One or more β -blockers selected from bupranolol, bupranolol hydrochloride (remedy and preventive for hypertension, arrhythmia, angina pectoris, extrasystole, etc.) shown by the formula, timolol, timolol maleate, indenolol and indenolol hydrochloride is added to a tacky gel base comprising (B) a water-soluble high polymer such as gelatin, etc., (C) a water retaining agent such as polyhydric alcohol, e.g. glycerin, etc., or extremely higher aqueous high polymer such as starch-acrylic acid graft material, etc., and (D) water as essential components to give a plaster for external use which can be surely attached to the skin, does not cause skin irritation in the plaster and regulates balance of a percutaneous absorption amount of the drug A and a release amount of the drug.



⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-104913

⑬ Int.Cl.⁴

A 61 K 31/135
9/70

識別記号

AAV

庁内整理番号

7330-4C
S-6742-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)5月10日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑮ 発明の名称 外用貼付剤

⑯ 特 願 昭61-251513

⑰ 出 願 昭61(1986)10月21日

⑱ 発 明 者	小 西	良 士	香川県大川郡大内町三本松1989-86
⑱ 発 明 者	川 地	敏 邦	香川県大川郡長尾町造田是弘内間770-8
⑱ 発 明 者	川 田	光 裕	香川県大川郡白鳥町松原213
⑱ 発 明 者	小 野	正 博	香川県大川郡長尾町造田是弘内間770-8
⑱ 発 明 者	ラリー・コードウエル		香川県大川郡大内町三本松1989-23
⑱ 発 明 者	山 崎	啓 子	香川県大川郡大内町町田313-31
⑱ 発 明 者	吉 峰	一 郎	香川県高松市林町1646-8
⑲ 出 願 人	帝國製薬株式会社		香川県大川郡大内町三本松567番地
⑳ 代 理 人	弁理士 植木 久一		外1名

明 細 書

1. 発明の名称

外用貼付剤

2. 特許請求の範囲

水溶性高分子、水、保水剤を必須成分とする粘着性ゲル基剤中に、ブプラノロール、塩酸ブプラノロール、チモロール、マレイン酸チモロール、インデノロール、塩酸インデノロールより成る群から選択される1種以上を含有してなることを特徴とする外用貼付剤。

3. 発明の詳細な説明

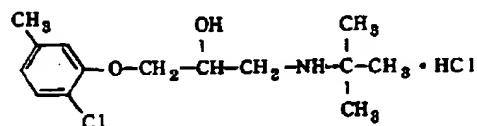
〔産業上の利用分野〕

本発明は、β-ブロッカーの経皮吸収を目的とした外用貼付剤に関するものである。

尚本発明外用貼付剤においては、β-ブロッカーとしてブプラノロール又はその塩酸塩、チモロール又はそのマレイン酸塩、インデノロール又はその塩酸塩が用いられるが、以下ブプラノロール(又はその塩酸塩)を代表例に挙げて説明する。

〔従来の技術〕

塩酸ブプラノロールは下記構造式を有するβ-ブロッカーで、高血圧症、不整脈、狭心症、期外収縮等の治療及び予防薬として用いられている。



$C_{14}H_{22}ClNO_2 \cdot HCl : 308.25$

1-ターシャリー-ブチルアミノ-3-(2-クロロ-5-メチルフェノキシ)-2-プロパノール ハイドロクロリド

この薬物を患部に投与するに当たっては、従来より経口投与が一般的であるとされてきたが、経口投与においては下記の如き問題がある。

(1) 生物学的利用率が低く(5%)また生物学的半減期が比較的短い(2.5hr) 為1日3回の服用

が必要であり、時には患者の飲み忘れ等が生じその為リバウンド現象等を来す。

(2) 早朝起床時における狭心症発作を予防し得ない場合がある。

(3) 薬物自体の副作用として、過敏症、低血圧、頭痛、吐気、食欲不振等が指摘されている。

そこでこうした経口投与に伴う問題点を解決することを目的として投与経路を変更しようという試みがなされている。下記(A)～(C)は経皮吸収を意図した例である。

(A) 天然・合成ゴム系粘着剤或はアクリル酸エステル系粘着剤中にブラノロールを含有させてテープ剤(貼付剤)とする。

(B) 軟膏剤やスプレー剤中にブラノロールを含有させる。

(C) 高分子マトリックス中にブラノロールを含有させ、これを貼付剤とする。

[発明が解決しようとする問題点]

しかしながら(A)においては、粘着剤に起因する接触性皮膚炎、表皮細菌等に基づく毛包炎、汗

もっとも有意義であると思われたので、(A)の手法を採用する場合の問題点を解決することが当面の重要課題であると考え種々検討した。即ち本発明は貼付剤における前述の問題点をことごとく解決することにより、安心して長期連用することのできる外用貼付剤を提供しようとする点に存在する。

[問題点を解決するための手段]

本発明に係る外用貼付剤とは、水溶性高分子、水、保水剤を必須成分とする粘着性ゲル基剤中に、ブラノロール、塩酸ブラノロール、チモロール、マレイン酸チモロール、インデノロール、塩酸インデノロールより成る群から選択される1種以上を含有してなるところにその要旨を有するものである。

[作用]

本発明者等は、上記問題点を解決する為に、(イ)皮膚刺激性を緩和する、(ロ)経皮吸収を増大させることにより薬物放出量との調和を図るという2点を研究目標に据えて検討を重ね、こ

ろの刺激に伴う皮膚炎症等の副作用を招くことが分かった。また経皮吸収能自体はさほど大きくないので、粘着剤層に含有させたブラノロールが皮膚上に貯留し、薬剤経済上の不利益の他、皮膚を刺激するという不都合もある。尚本貼付剤においては発汗時にも皮膚から剝離しない様にする必要があり、かなり強い粘着力を持たせておかねばならない。その為剝離時に貼付部位の角質層に損傷を与えることもあり、連用貼付は勿論のこと長期連続投与を困難なものとする。次に(B)の軟膏剤等においては、薬物の定量投与が困難であるという本質的問題の他、衣服や下着類に付着してこれらを汚すので患者に歓迎されず、やはり長期連続投与が履行されないケースが多くなる。(C)の高分子マトリックスを用いる方法においては、当該マトリックス自体に粘着力がないところから、前記(A)の粘着剤層が必要であり、従って前記(A)の場合と同様の問題が生じる。

本発明はこうした事情を要慮してなされたものであるが、上記(A)～(C)の中では(A)の手法が

れらを満足する具体的手段を確立して本発明を完成するに至った。即ち本発明は、水溶性高分子、水、保水剤を必須成分として粘着性ゲル基剤を構成した点、該粘着性ゲル基剤中に前記β-ブロッカーを含有せしめた点に特徴を有するものである。

上記粘着性ゲル基剤は、保水作用を有しているにもかかわらず皮膚に対して確実な粘着作用を発揮すると共に、その保水作用によって皮膚角質層を適度に軟化し皮膚刺激性を緩和する。

一方β-ブロッカーの皮膚透過速度は元々余り大きくないものであると考えられており、その為しばしば貼付部位にβ-ブロッカーが貯留し、当該β-ブロッカーに固有の副作用(例えばブラノロールの場合には前記の如く皮膚刺激作用が生じること等)を招く。ところが本発明貼付剤の様にその保水作用によって皮膚角質層を軟化させてやると、β-ブロッカーの皮膚透過速度が上昇し貼付部位におけるβ-ブロッカーの貯留を緩和させることができ、貯留に伴う副作用を除去する

ことができ、更には経皮吸収能と薬物放出量との調和(例えば上記副作用を来たさずβ-ブロッカー本来の作用を長時間継続させることができる)を図ることができる。

本発明に用いられるβ-ブロッカーとしては、ブプラノロール又はその塩酸塩、チモロール又はそのマレイン酸塩、インデノロール又はその塩酸塩が挙げられる。これらの配合量(粘着性ゲル基剤中の配合量、以下同じ)は効力及び刺激性等を考慮して定められるが、ブプラノロール又はその塩酸塩の場合、0.5～6重量%(以下単に%という)が好ましく、より好ましいのは0.5～4%である。チモロール又はそのマレイン酸塩の場合は0.5～8%、好ましくは1～6%であり、インデノロール又はその塩酸塩の場合は0.5～40%、好ましくは1～30%である。

尚これらのβ-ブロッカーは、β₁-選択性、ISA、MSA、BBBに対する通過性等の点で夫々異なるので、夫々の授与目的に応じて選択されるべきである。

デンプン-アクリロニトリルグラフト体、デンプン-アクリル酸グラフト体、デンプン-スチレンスルホン酸グラフト体、デンプン-ビニルスルホン酸グラフト体、ポリビニルアルコール架橋体、アクリル酸-酢酸ビニルケン化物、ポリエチレングリコールジアクリレート架橋体等の超高吸水性高分子を用いることもでき、これらの場合は0～20%が好ましく、より好ましくは0.01～10%の範囲で用いられる。

粘着性ゲル基剤中の水分は、10～70%が好ましくより好ましくは20～50%である。

本発明は大略上述の如き構成からなるものであるが、必要に応じて下記(1)、(2)の成分を配合することは自由である。

(1) 基剤中へのβ-ブロッカーの溶解性を高める為に、ステアリン酸n-ブチル、ベンジルアルコール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ポリプロピレングリコール、クロタミトン、ジエチルセバケート等の溶解剤、並びにこれらと基剤中の水とを乳化させるための界

水溶性高分子としては、ゼラチン、寒天、マンナン、アルギン酸、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸塩類、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アラビアガム、トラガントガム、ローカストビーンガム等が挙げられ、またこれらの金属塩並びに有機・無機の架橋剤により架橋されたものも用いることができる。これらの水溶性高分子は、粘着性ゲル基剤中に使用される他の原料の物性及び所望の物性を出現させるために用いられる。実際に使用するに当たっては一種又は二種以上の組み合わせにより用いられ、粘着性ゲル基剤中の配合量としては、0～40%が推奨され、0.5～20%がより推奨される。

保水剤としては、ポリエチレングリコール、グリセリン、ソルビトール、マルテトール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等の多価アルコールを一種又は二種以上組み合わせ用い、配合量としては、0～70%が好ましく、より好ましくは10～60%である。また、

固活性剤を配合することができる。

(2) 公知の安定化剤、酸化防止剤、pH調整剤等を用い、薬物の安定性及びこれに伴う薬効への信頼性を高めることができる。尚これらの添加物は、薬物放出のコントロール及び皮膚刺激の抑制等を考慮して夫々の組み合わせやpH等を規定すべきである。本発明者等が検討したところによると、組み合わせを種々変更することにより、pHが5.0～9.0となる様に組成を調整するのが好ましいものと判断された。

尚本発明に使用される支持体としては、人体の動作に追従し易い柔軟な支持体が望ましく、各種の不織布、織布、ネル、及びこれらにポリエチレンフィルム、エチレンビニルアセテートフィルム、ポリ塩化ビニルフィルム、ポリウレタンフィルム等をラミネートしたもの、並びに穴開け加工をしたもの等が用いられる。これらは基剤中の水分を上記範囲に保持させるべく粘着性ゲル基剤の処方を考えながら決定することが推奨される。

以下実施例を比較例と対比しつつ説明していく

が、本発明は該実施例に限定される性質のものではなく必要に応じて適宜変更することができる。

【実施例】

実施例 1

塩酸ブブラノロール 2.0 部、水 37.4 部、パラオキシ安息香酸メチル 0.1 部、ゼラチン 4.0 部、カルボキシメチルセルロース 3.5 部、ポリアクリル酸ナトリウム 3.0 部、グリセリン 4.5 部、ミリスチン酸イソプロピル 4.0 部、ソルビタンモノオレエート 1.0 部をニーダー中で加温攪拌して粘着性ゲル基剤を得、この粘着性ゲル基剤を常法によりシリコン加工したポリエチレンテレフタレート製のライナー上に 200 g/m^2 になるように展延した後、エチレンビニルアセテートフィルムをラミネートしたレーヨン製の不織布に転写し、所望の大きさに裁断して外用貼付剤を得た。尚 pH は 9.0 で塩酸ブブラノロールを $400 \mu\text{g/cm}^2$ 含有していた。

実施例 2

塩酸ブブラノロール 2.0 部、水 38.9 部、パラオ

ブブラノロールを $400 \mu\text{g/cm}^2$ 含有する外用貼付剤を得た。

実施例 4

実施例 1 の中の塩酸ブブラノロールをブブラノロールに変えた他は同様にして外用貼付剤を得た。

比較例 1

アクリル酸 7.0 部、アクリル酸 2-エチルヘキシル 6.8 部、酢酸ビニル 2.5 部、アゾビスイソブチロニトリル 0.2 部、酢酸エチル 15.0 部を窒素封入下 4 つ口フラスコに入れ、攪拌を加えつつ $65 \sim 70^\circ\text{C}$ に加温して重合させ、固形分 40% のアクリル系粘着剤を得る。次にこの粘着剤の固形分 9.6% に対して、4% の塩酸ブブラノロールを添加分散させ、常法にて、乾燥後の重量が 100 g/m^2 になるように剝離紙上に塗工し、乾燥後ポリ塩化ビニルフィルムにラミネートし、塩酸ブブラノロールを $400 \mu\text{g/cm}^2$ 含有するアクリル系粘着剤のテープ剤を得た。

比較例 2

キシ安息香酸プロピル 0.1 部、ゼラチン 3.0 部、ポリビニルアルコール 1.5 部、カルボキシメチルセルロース 3.0 部、デンプン-ポリアクリレート 0.5 部、ポリアクリル酸ナトリウム 3.0 部、グリセリン 4.5 部、ミリスチン酸イソプロピル 4.0 部、ソルビタンモノオレエート 1.0 部をニーダー中で加温攪拌して粘着性ゲル基剤を得、その後は実施例 1 と同様の操作を行ない、pH 8.0 で塩酸ブブラノロールを $400 \mu\text{g/cm}^2$ 含有する外用貼付剤を得た。

実施例 3

塩酸ブブラノロール 2.0 部、水 38.9 部、パラオキシ安息香酸メチル 0.1 部、ゼラチン 4.0 部、カルボキシメチルセルロース 3.5 部、ビニルアルコール-アクリル酸共重合体 1.0 部、ポリアクリル酸ナトリウム 2.5 部、ポリアクリル酸 7 部、グリセリン 4.5 部、ミリスチン酸イソプロピル 4.0 部、ソルビタンモノオレエート 1.0 部をニーダー中で加温攪拌して粘着性ゲル基剤を得、その後は実施例 1 と同様の操作を行ない pH 8.0 部で塩酸

比較例 1 の塩酸ブブラノロールをブブラノロールに変えた他は同様にしてテープ剤を得た。

実験例 1

体重 10 kg 前後のビーグル犬をペントバルビタール-Na 麻酔下大腿動脈と大腿静脈にポリエチレン製カテーテルを挿入し、 $5 \text{ cm} \times 5 \text{ cm}$ の各外用貼付剤を腹部に貼付後 30 分、1、2、4、8 時間毎にイソプロテレノール $0.3 \mu\text{g/kg}$ を静脈投与し、平均血圧及び心拍数の変化を測定した。

比較実験例 1

外用貼付剤及びテープ剤を経口剤（1 錠：塩酸ブブラノロール 20 mg）とした以外は実験例 1 と同様の実験を行なった。

これらの結果を第 1 図及び第 2 図に示す。これらの図から明らかな様に、本発明外用貼付剤は、イソプロテレノールによる平均血圧の低下及び心拍数の増加を長期且つ安定的に抑制していた。

実施例 5

マレイン酸チモロール 2.0 部、水 38.9 部、エチレンジアミン四酢酸塩 0.1 部、カルボキシメチル

セルロース3.0部、ポリアクリル酸4.0部、d-ソルビトール(70%液)20.0部、グリセリン30.0部、酸化亜鉛1.5部、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート0.5部をニーダー中で攪拌して粘着性ゲル基剤を得、この粘着性ゲル基剤を常法によりシリコン加工したポリエチレンテレフタレート製ライナー上に200g/m²となる様に展延した後、ポリウレタンフィルムをラミネートしたナイロン製の不織布に転写し、所望の大きさに裁断しpH8.5でマレイン酸チモロールを400μg/cm²含有した外用貼付剤を得た。

実施例6

マレイン酸チモロール1.0部、水37.0部、ポリビニルアルコール5.0部、グリセリン23部、架橋型ポリアクリル酸1.0部、トリエタノールアミン23部、ミリスチン酸イソプロピル8.0部、ソルビタンモノオレエート1.0部をニーダーで加温攪拌して粘着性ゲル基剤を得、それ以後は実施例1と同様の操作によりpH8.5でマレイン酸チモロールを400μg/cm²含有した外用貼付剤を得

低下及び心拍数の増加を長期且つ安定的に抑制していた。尚第5図における血中濃度動態は作用持続時間が長いことを裏づけている。

実施例7

塩酸インデノロール8.0部、水38.35部、ゼラチン3.0部、ポリビニルアルコール1.0部、パラオキシ安息香酸プロピル0.05部、カルボキシメチルセルロース3.0部、ポリアクリル酸ナトリウム4.0部、グリセリン40部、ソルビタンモノオレエート1.0部、ステアリン酸n-ブチル1.0部をニーダー中で攪拌溶解し粘着性ゲル基剤を得た。次いでポリエチレンテレフタレート上にアルミニウムを蒸着し、更にシリコン加工することによって得られたライナー上に常法によって200g/m²となる様に展延した後、ポリウレタンフィルムをラミネートしたナイロン製の不織布に転写し、所望の大きさに裁断した。この粘着性ゲル基剤のpHは9.0で塩酸インデノロールを1.8mg/cm²含有していた。記実施例1、2、比較実験例1、2で行なったのと同様の検討を行なったところ、

た。

実験例2

体重10kg前後のビーグル犬を用い、ベントバルビタール-Na麻酔下大腿部動脈にそれぞれポリエチレン製カテーテルを挿入し、大腿動脈を心拍数計及び血圧計に接続した。さらに大腿静脈よりイソプロテレノール0.3μg/kgを投与し、心拍数、血圧の変化を測定した。次に犬の腹部を剃毛し、5cm×5cmの各製剤を貼付後、30分、1、2、4、8時間目にイソプロテレノールを投与し初期の変化に対する抑制率を求めた。

また、同時にイソプロテレノール投与前に採血を行ない血漿を分離後⁹⁹Ni ECD-GCにより血中濃度を測定した。

比較実験例2

外用貼付剤及びテープ剤を経口剤(2錠：マレイン酸チモロール10mg)とした以外は実験例2と同様の実験を行なった。

これらの結果を第3～5図に示す。本発明外用貼付剤は、イソプロテレノールによる平均血圧の

本発明貼付剤の優越性が確認された。

【発明の効果】

本発明は上述の如く構成されているので、下記の如き優れた効果が発揮される。

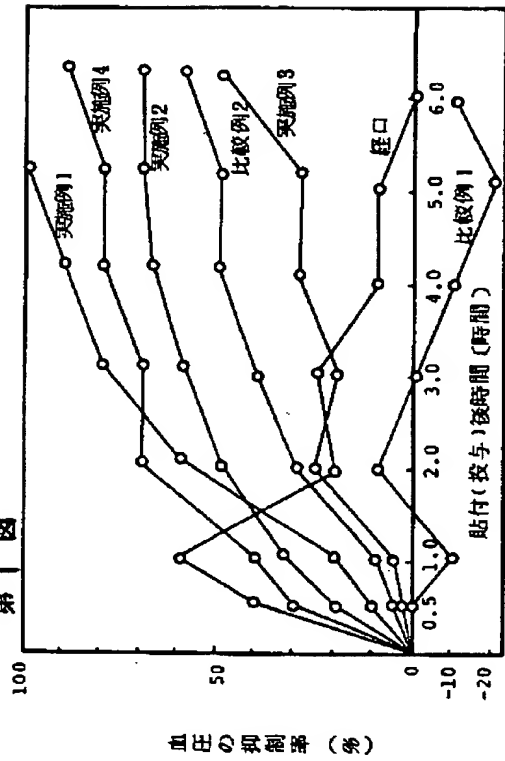
(1) 皮膚に対する確実な粘着作用を発揮することができ、しかも貼付中に皮膚刺激を伴うことがない。

(2) β-ブロッカーの経皮吸収能を高めることができ、それによって経皮吸収能と薬物放出量との調和を図ることができる。

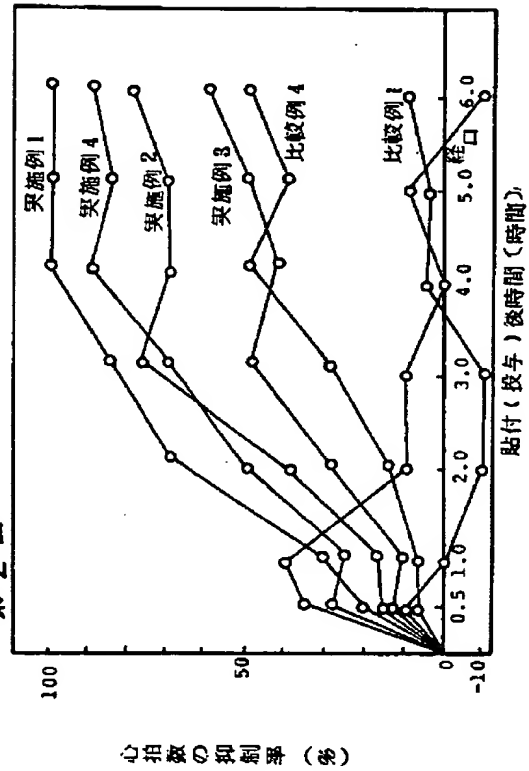
4. 図面の簡単な説明

第1図はイソプロテレノールの血圧上昇作用に対する塩酸ブプラノロールの抑制率を示す図、第2図は心拍数についての第1図に相当する図、第3図はマレイン酸チモロールの場合の第2図に相当する図、第4図はマレイン酸チモロールの場合の第1図に相当する図、第5図はマレイン酸チモロールの血中濃度の経時変化を示す図である。

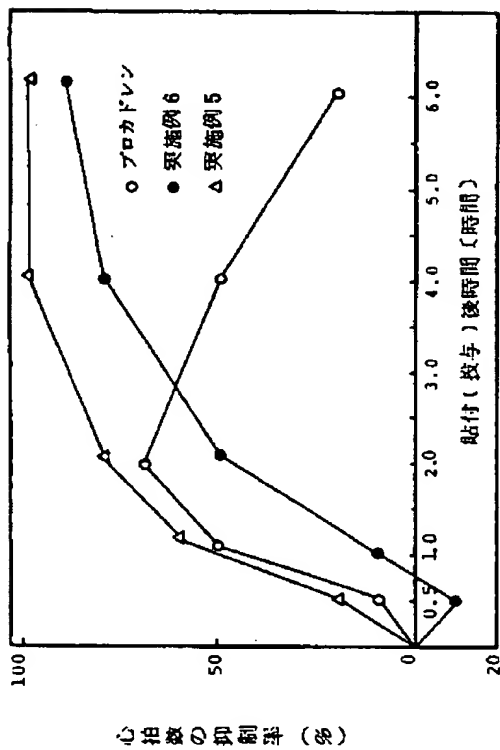
第 1 図



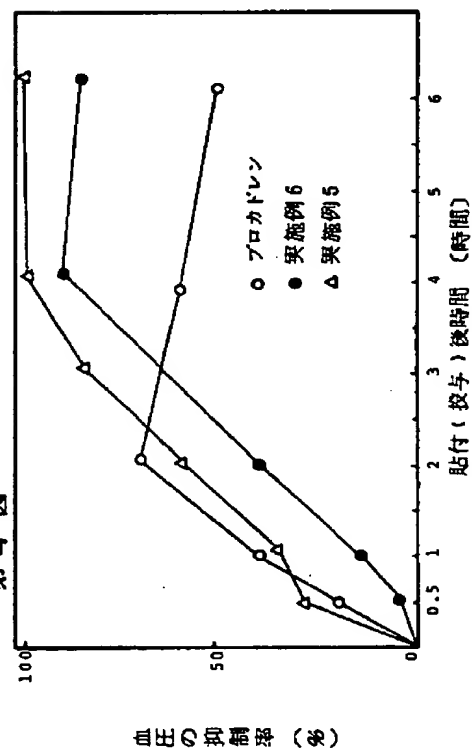
第 2 図



第 3 図



第 4 図



第5図

